

ころ、治療効果が高まったとする報告がある (13, 14)。今回の我々の症例では維持療法で用いた MZR の投与方法を 150 mg 単回内服投与とし、血中濃度を内服後 3 時間値で 1-2 $\mu\text{g/ml}$ とした。その結果、症例 1 では 6 ヶ月間間質性肺炎の再燃を認めず、症例 2 では維持療法の 18 ヶ月でさらなる改善を認めた。このように、MZR 150 mg/ml の単回内服投与は SSc 合併間質性肺炎のシクロホスファミドパルス後の維持療法として有用であることが示された。

細胞の核酸合成には de novo 経路と salvage 経路があり、リンパ球は主に de novo 経路に依存している。MZR は細胞内に取り込まれると、アデノシンキナーゼによりリン酸化され活性体となり、de novo 経路の律速酵素である IMP デヒドロゲナーゼを特異的に競合阻害する。その結果、リンパ球では細胞内のグアノシンスクレオチド濃度が低下し、増殖が抑制され免疫抑制作用を示す。リンパ球以外の細胞では salvage 経路も利用できるため MZR の影響が少なく、他の免疫抑制剤に比べ肝障害や骨髄抑制の発現が少なく、比較的 안전한免疫抑制剤として考えられている (4, 5, 15, 16)。川上らの報告によると、関節リウマチ、全身性ループスエリテマトーデス、血管炎、成人発症 Still 病、混合性結合織病の計 59 例において MZR 150 mg 単回内服投与を行ったところ、副作用発現はわずか 1 例に軽度の皮疹の出現を認めたのみであった (17)。今回検討した 2 例においても、MZR 内服開始から現在まで副作用の発現を認めなかった。このことから、MZR は副作用発現の少ない、安全に使用できる免疫抑制剤と考えられた。

以上の結果から、さらなる症例の蓄積が必要

であるものの、SSc 合併間質性肺炎におけるシクロホスファミドパルス療法後の維持療法として、MZR 150 mg 単回内服投与は有効で、かつ副作用発現の少ない治療法である可能性が示唆された。

E. 結論

SSc 合併間質性肺炎におけるシクロホスファミドパルス療法後の維持療法として、内服 3 時間後の血中濃度を 1-2 $\mu\text{g/ml}$ へ設定した MZR 150 mg 単回内服投与は有効である可能性が示された。年、

F. 文献

1. D'Angelo WA, et al. Am J Med 1969; 46: 428.
2. Berezne A, et al. Ann N Y Acad Sci 2007; 1110: 271.
3. Steen VD, et al. Arthritis Rheum 1998; 41: 1613.
4. Mizuno K, et al. J Antibio 1974; 27: 775.
5. Sakaguchi K, et al. Cancer Res 1975; 35: 1643.
6. 免疫抑制薬の選び方と使い方 2000; 南江堂.
7. 鈴木昭夫ら. Progress in Medicine 1997; 17: 139.
8. 柏崎禎夫ら. 炎症 1996; 16: 269.
9. 近藤啓文ら. 炎症 1998; 18: 61.
10. Yumura W, et al. Clin Nephrol 2005; 64: 28.
11. Sonda K, et al. Transplant Proc 1996; 28: 3643.
12. 湯村和子ら. 腎と透析 1999; 47; 5.

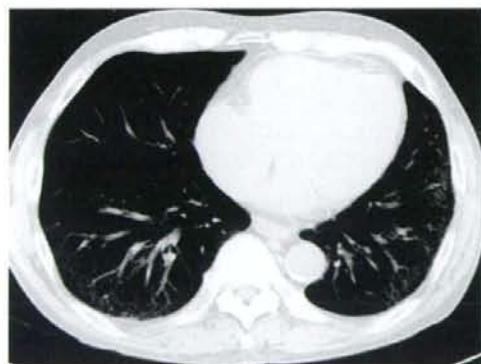
13. 膠原病・血管炎の腎障害 up to date 1999;
東京医学社.
14. 志田純一ら. 九州リウマチ 2006; 26: 9
15. Koyama H, et al. Biochem Pharmacol 1983;
32: 3547.
16. Kusumi T, et al. Cell Biochemistry and
Function 1988; 7: 201.
17. 川上純ら. Pharma Medica 2008; 26: 111

G. 研究発表

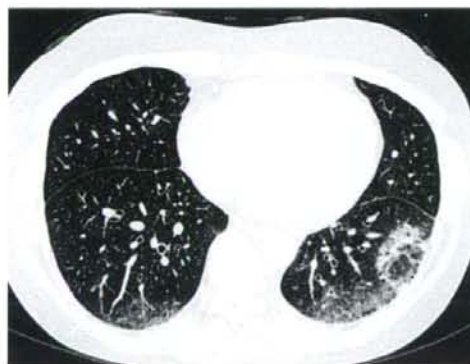
1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



症例1



症例2

図1: 症例1と症例2の胸部HRCT

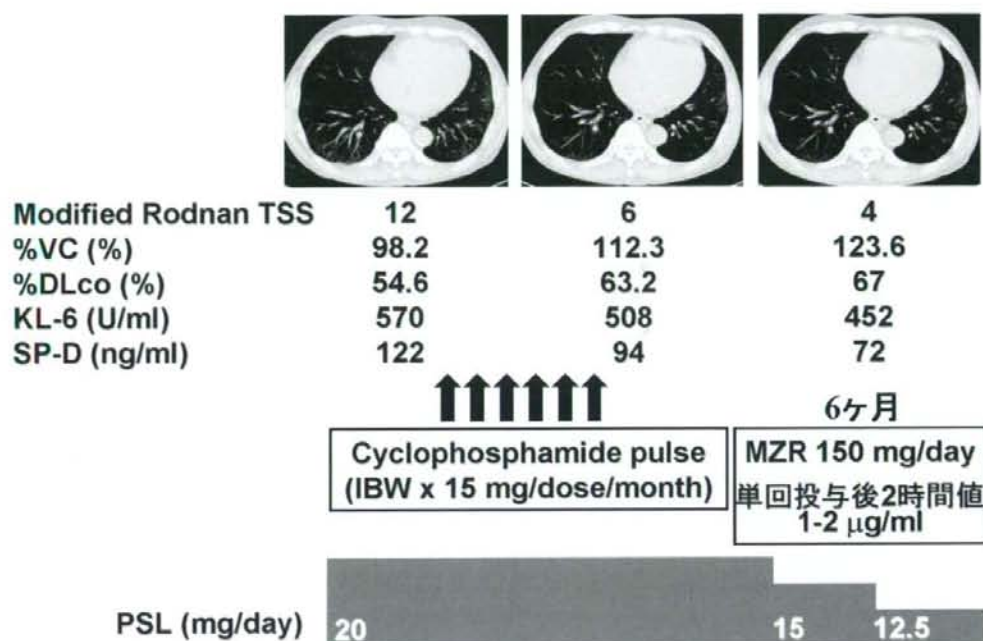


図2: 症例1の治療経過

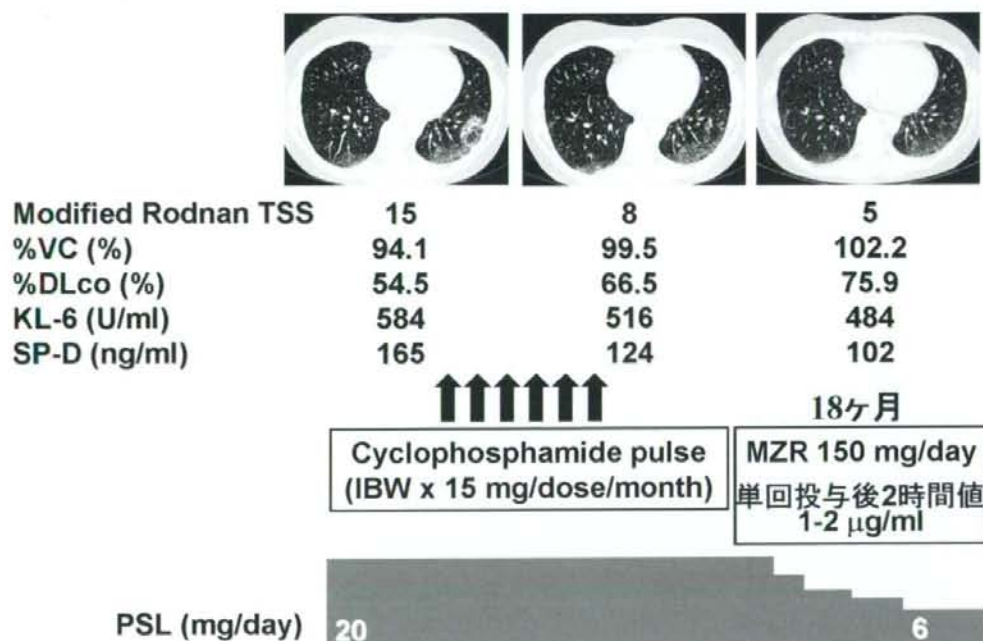


図3: 症例2の治療経過

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

サイクロfosファミドパルス療法後にシクロスポリンによる
後療法を要した活動性間質性肺炎合併全身性強皮症

研究協力者	小寺雅也	社会保険中京病院	皮膚科	医長
協力者	臼田俊和	社会保険中京病院	皮膚科	部長
協力者	飯島亜由子	社会保険中京病院	皮膚科	
協力者	村瀬由美	社会保険中京病院	皮膚科	
協力者	加藤恵子	社会保険中京病院	皮膚科	
協力者	岩田洋平	社会保険中京病院	皮膚科	

研究要旨

活動性間質性肺炎を伴った全身性強皮症2例に対してサイクロfosファミドパルス療法と後療法としてシクロスポリンを投与した。症例1は55歳男性、活動性間質性肺炎合併全身性強皮症に対し、ステロイド剤に加えサイクロfosファミドパルス療法施行した。一旦小康得るも、3ヶ月後より間質性肺炎の再燃傾向を認めたため、シクロスポリン内服を開始した。症例2は53歳男性、全身性エリテマトーデスと全身性強皮症のOverlap症候群。ステロイド、サイクロfosファミド内服するも間質性肺炎は増悪し、サイクロfosファミドパルス療法と後療法シクロスポリン投与した。間質性肺炎の安定化にシクロスポリンの併用を必要とした2例であった。サイクロfosファミド間欠静注療法の後療法の必要性を考えさせられた。

A. 研究目的

全身性強皮症における活動性間質性肺炎に対して行われるサイクロfosファミド間欠静注療法の後療法の必要性について

B. 研究方法

症例報告。全身性強皮症における活動性間質性肺炎に対してサイクロfosファミドパルス療法と後療法としてシクロスポリンを投与する際、患者に対してその利点および危険性に関して十分な

説明を行い、同意を得た。

C. 研究結果

症例(1):55歳 男性

主 訴:拡大傾向の皮膚硬化と咳嗽

家族歴:既往歴:特記すべきことなし

現病歴:初診の5ヶ月前より乾性咳嗽が出現した。

3ヶ月前より全身倦怠感、レイノー症状、手指のむくみ感を自覚し、平成17年10月25日当科初診。皮膚硬化(m-TSS=8)、抗核抗体陽性、肺底

部のごく軽度の間質性肺炎より全身性強皮症と診断した。初診より3ヶ月間で皮膚硬化が進行し、PSL20mgより投与開始。8ヶ月後、乾性咳嗽の増悪、間質性肺炎血清マーカーの上昇、気管支肺胞洗浄液細胞分析、胸部CT所見、ガリウムシンチ所見より、活動性間質性肺炎の合併と診断し、加療のため入院した。入院時の modified Rodnan TSS は 16 点、血液検査では、白血球(15600 μ /l)の上昇、CRP(3.01mg/dl)、LDH(331IU/l)の高値を認めた。抗核抗体は80倍 speckled パターン、疾患特異性自己抗体はすべて陰性、免疫沈降法を施行するも自己抗体は不明であった。KL-6(1040U/ml)、SP-D(305ng/ml)の高値を認めた。内臓合併症の精査では、胸部CT:両肺下葉、舌区にスリガラス状陰影・網状影、肺機能検査:%VC 67.0% %DLco 73.4%、気管支肺胞洗浄液細胞分析:好酸球4%・好中球6%・リンパ球8% CD4 / CD8 = 0.83、ガリウムシンチ:肺底部に集積あり、ECG・Holter ECG:SVPC 散発、心エコー:EF 68% RV peak pressure 25mmHg、上部消化管内視鏡:逆流性食道炎の所見であった。以上より、間質性肺炎は活動性を有すると判断し、初診より8ヶ月後、サイクロフォスファミド 600mg/m² で一ヶ月に一回投与の間欠静注療法を開始した。6クール終了時には、乾性咳嗽は消失し、KL-6、SP-D、LDH ともに下降傾向であった。しかし、サイクロフォスファミドパルス療法終了3ヶ月後に、再び乾性咳嗽の出現し、各種血清マーカーも上昇傾向を示したため、シクロスポリン 200mg内服を併用した。なお経過中のシクロスポリンの血中トラブ値は100~150ng/mlであった。以後、再び症状および検査データも安定した。また、modified Rodnan TSS も減少傾向である(図

1)。

症例 (2):53 歳 男性

現病歴:15年前、顔面の紅斑・発熱・関節痛を主訴に当科初診。抗核抗体陽性リンパ球減少、抗Ro/SS-A抗体陽性、皮膚生検より全身性エリテマトーデスと診断し、PSL30mgより内服開始した。PSL10mgを維持量として経過観察。13年前よりRaynaud症状出現し、手指から前腕にかけて皮膚硬化が出現。抗Topoisomerase I抗体陽性化し、軽度の間質性肺炎・逆流性食道炎も認め、全身性エリテマトーデスと全身性強皮症のOverlap症候群と診断し、以後PSL10~20mgを継続していた。2年前より乾性咳嗽が徐々に増悪し、胸部CT、間質性肺炎血清マーカーも緩徐に増悪傾向にあった。1年前より呼吸困難感が増悪し、シクロフォスファミド50mg連日内服併用開始およびHOT導入するもさらに呼吸困難感増悪するため、活動性間質性肺炎に対して加療目的にて平成18年8月当科入院した。入院時の modified Rodnan TSS は 17 点、血液検査では、CRP(1.25 mg/dL)、LDH(294 IU/L)の高値、抗核抗体 320 倍 Homogeneous & Speckled パターン SS-A 59.0 u/ml (ELISA) × 1 (DID) U1RNP 75.6 u/ml (ELISA) × 1 (DID)、Topoisomerase I 102 u/ml (ELISA) × 4 (DID) であり、KL-6(3080 U/mL)、SP-D(206 ng/ml)とともに上昇していた。内臓合併症の精査では、胸部CT:両肺下葉、中葉にスリガラス状陰影・網状影、肺機能検査:%VC 88.3% %DLco 37.1%、ガリウムシンチ:肺底部に集積あり、ECG、Holter ECG:W.N.L、心エコー:EF 68% RV peak pressure 44 mmHg、上部消化管内視鏡:逆流性食道炎の所見であった。間質性肺炎の悪化が認められた時点からの経過

を示した(図2)。シクロフォスファミド内服するも症状および血清マーカーも増悪傾向であり、精査にて間質性肺炎は活動性を有すると判断し、シクロフォスファミド間欠静注療法(600mg/m²)を開始した。4クール終了時、症状および血清マーカーの改善がわずかであったため、シクロスポリン内服へ変更した。なお経過中のシクロスポリンの血中トラフ値は100~150ng/mlであった。以後、症状は徐々に改善し、血清マーカーも改善傾向を示している。現在、間質性肺炎悪化から約4年経過しているが、一旦の小康は得られた。

D. 考案

全身性強皮症患者における最も多い死因は肺合併症であり、間質性肺炎から肺線維症、それに伴う感染症などである。全身性強皮症患者の間質性肺炎は、ほとんど進行しない症例から急速に進行する症例まで様々であり、治療を必要と判断する症例の選択が重要である。

肺機能検査の推移、HRCTにおけるすりガラス状陰影の存在や範囲の大きさ、気管支肺胞洗浄液分析、間質性肺炎血清マーカーの変化等により判断することが勧められている。全身性強皮症の間質性肺炎の治療目標は、活動性を予測し、進行を抑制することである。現在まで様々な治療法の報告がなされているが、疾患が重篤なため、ランダムイズドコントロールスタディーが難しいという問題がある。

全身性強皮症に伴う間質性肺炎は他の膠原病とそれとは異なり、大量ステロイドの有効性は否定的である(1)。現在まで、高いエビデンスを有する治療法はシクロフォスファミド経口投与であるが(2)、副作用の頻度が高く耐容性が低いという問

題がある。副作用の頻度が低い治療法として、シクロフォスファミド間欠静注療法が勧められているが、高いエビデンスは有しておらず、現在は後療法を用いた報告が散見される(3)。本症例でもシクロフォスファミド間欠静注療法の後療法が必要であった。しかしシクロフォスファミド間欠静注療法の後療法を必要としない例も少なからず存在する。今後は後療法を必要とする症例の選択基準および使用する薬剤の選択について検討する必要がある。

E. 結論

活動性間質性肺炎を有する強皮症患者男性2例を経験した。シクロフォスファミド間欠静注療法に加えてシクロスポリン内服投与した。

間質性肺炎の安定化にシクロスポリンの併用を必要とした。シクロフォスファミド間欠静注療法の後療法の必要性を考えさせられた。

F. 文献

1. Steen VD, Lanz JK, Jr., Conte C, Owens GR, Medsger TA, Jr. Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. A retrospective study. *Arthritis Rheum* 1994;37(9):1290-6.
2. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354(25):2655-66.
3. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and

intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006;54(12):3962-70.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

G. 研究発表

第 58 回日本皮膚科学会中部支部学術大会

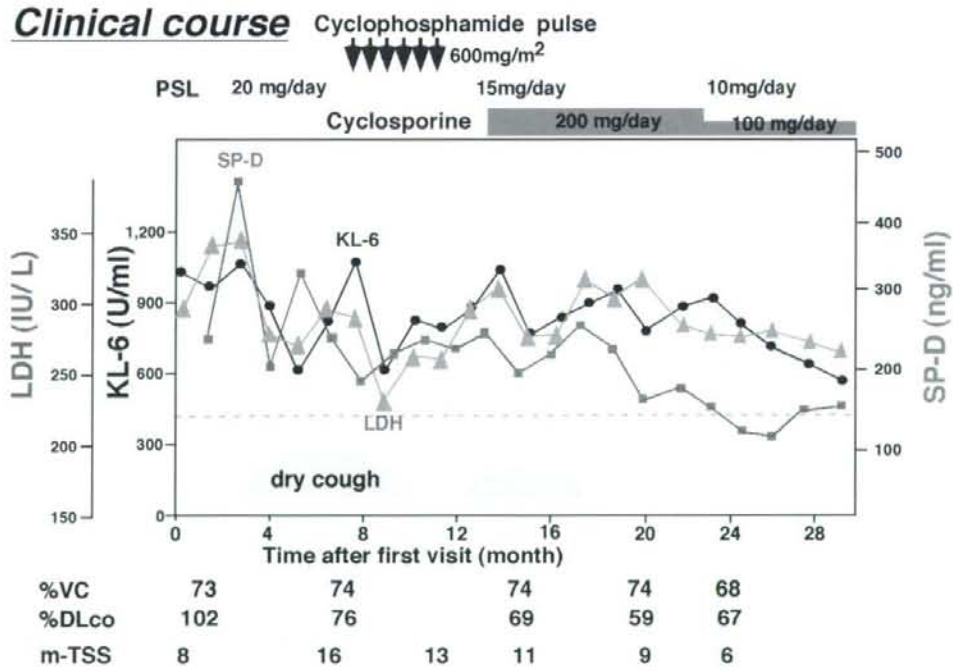
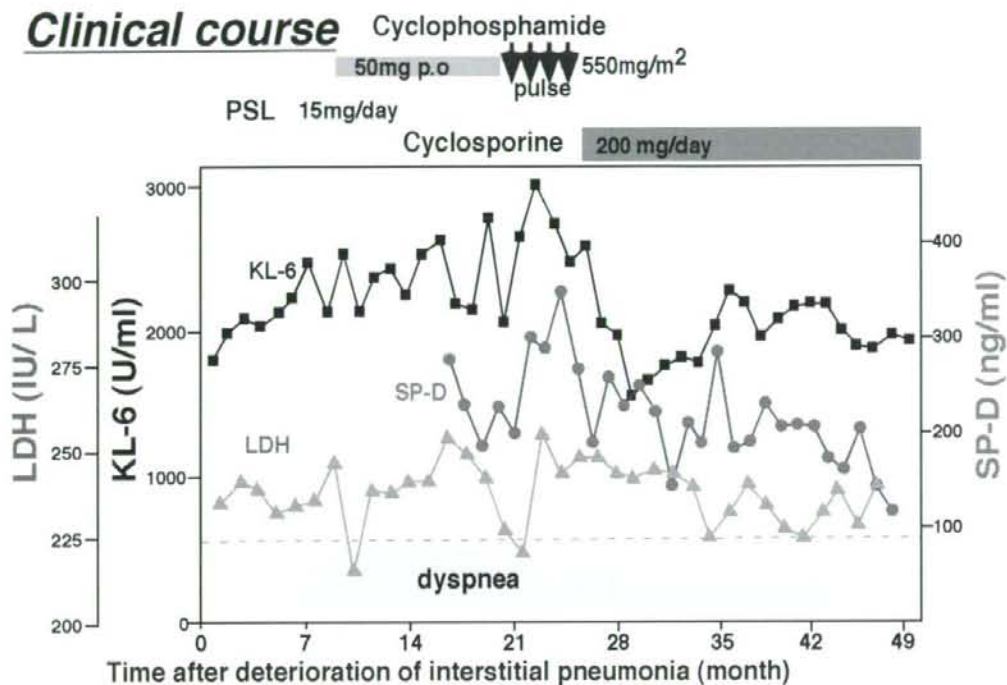


図1: 症例1、初診時からの臨床経過

●:KL-6 ■:SP-D ▲:LDH それぞれの推移を示す。

サイクロフォスファミド 600mg/m² の間欠静注療法6クール終了時には、乾性咳嗽は消失し、KL-6、SP-D、LDH ともに下降するも、3ヶ月後に再び乾性咳嗽の出現し、各種血清マーカーも再上昇したためシクロスポリン 200mg内服を併用。

Clinical course



%VC	89	85	80	80	80	73
%DLco	37	37	29	27	24	23

図2: 症例2、間質性肺炎悪化時からの臨床経過

●: KL-6 ■: SP-D ▲: LDH それぞれの推移を示す。

ステロイドおよびシクロフォスファミド内服中に乾性咳嗽および血清マーカーが増悪するため、シクロフォスファミド間欠静注療法開始。4クール終了時、症状および血清マーカーの改善がわずかであり、シクロスポリン内服へ変更。

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

分担研究報告書

強皮症に伴う末期間質性肺疾患に対するボセンタンの有効性

研究分担者 桑名正隆 慶應義塾大学医学部内科准教授

協力者 古屋善章 慶應義塾大学医学部内科助教

研究要旨

間質性肺疾患による末期肺病変(%VC<55%又は在宅酸素療法導入)を有する全身性強皮症 5 例(diffuse 型が 4 例)にエンドセリン受容体拮抗薬ボセンタンを投与するオープン試験を実施中である。平均 24.6 ヶ月(18~31 ヶ月)経過観察し、低血圧、軽度の血小板減少を認めたが、中止に至る重篤な有害事象は認めていない。全例でエントリー時の%VC が2年間に渡って維持されたが、一部の症例でHRCTスコアの悪化やドプラーエコーによる収縮期肺動脈圧の上昇を認めた。1 例が呼吸器感染症で死亡し、過去対照群に比べて累積生存率に有意差はなかった。ボセンタンが末期肺病変を有する強皮症患者の肺機能を維持する可能性が示された。

A. 研究目的

エンドセリン(ET)にはET-1、-2、-3の3種類があり、血管内皮や肺・腎・脳・胎盤など様々な組織で産生され、その受容体は2種類(ETR-A、-B)知られている。ETR-Aは主に平滑筋細胞に存在し、ETR-Bは平滑筋細胞の他、線維芽細胞や血管内皮細胞に存在する。ETは強力な血管収縮物質として同定されたが、近年では線維化を促進する作用が報告されている。¹⁾²⁾

このことから、肺動脈性肺高血圧症の治療薬として承認されたET受容体拮抗薬のボセンタンが、線維化病態を改善する可能性が期待され、臨床試験「BUILD-1」にて肺高血圧症を伴わない特発性肺線維症に対する有効性が検証された。主要評価項目の6分間歩行試験では統計学的に有意な改善を認めなかったが、生検でUIPが確定診断された症例に

限定したサブ解析では、偽薬群に比べてボセンタン群で有意に死亡、病勢悪化などのイベントの減少が示された³⁾。したがって、難治性病態の一つである強皮症の間質性肺病変に対するボセンタンの効果が期待される。本研究では免疫抑制薬の適応がない末期肺病変を有する強皮症患者を対象としたボセンタンの有効性と安全性を前向きオープン試験により検証した。

B. 研究方法

1. 対象

アメリカリウマチ学会(ACR)の分類基準⁴⁾を満たす成人強皮症5例を対象とした。エントリー基準は、HRCT所見上でNSIP/UIPパターンの間質性肺病変、末期肺病変(%VC<55%又は在宅酸素療法導入)の両者を満たすこととした。全患者に対して研究内容

を説明し同意を得た。また、過去に当院で加療した末期肺病変を有する強皮症患者 17 例を抽出し対照群とした。

2. 試験プロトコール

偽薬投与群を設定しない前向きオープン試験とした。ボセンタン(商品名:トラクリア)125mg(2錠)を朝夕に分けて1ヶ月間投与し、肝機能障害や血球減少等の有害事象がなければ、250mg(4錠)に増量し継続した。投薬開始時と以後6ヶ月おきに以下の項目を評価した(①肺機能検査、②皮膚潰瘍などの所見と質問紙(Raynaud condition scoreとVAS)による末梢循環障害の評価、③皮膚硬化(スキンスコア)、④質問紙(HAQ、VAS、AIMS2(tension, mood))によるQOL評価、⑤心エコー(収縮期肺動脈圧の推定等))。さらに、1年おきに胸部HRCTを施行した。

HRCT所見はGoldinらが提唱した方法⁴⁾に基づき、左右そして上肺野(肺尖部~大動脈弓)・中肺野(大動脈弓~下肺静脈)・下肺野(下肺静脈~肺底部)に分け、any GGO・PF(Pulmonary Fibrosis)・HC(Honeycomb Cysts)の各所見をそれぞれスコア化した。スコアは、各肺野に占める病変部の割合をもとに0(病変なし)、1(1~25%)、2(25~50%)、3(50~75%)、4(75~100%)の5段階で評価した。

3. 統計学的解析

治療前後のパラメータの変化は、複数の場合repeated measures analysis of varianceを、2点間の場合にはpaired t検定を用いて検定した。また、ボセンタン群と対照群の累積生存率をKaplan-Meier法により算出、ログランク検定で比較した。

C. 研究結果

対象となった強皮症症例は、罹病期間が平均10年と長い症例が多く、5例中4例が抗topo-

isomerase 1抗体陽性のDiffuse型であった。対照群と比較するとエントリー時の%VCが有意に低く、肺高血圧症の合併が多い傾向があった(表1)。平均24.6ヶ月(18~31ヶ月)の観察期間で全例が投薬を継続したが、1例は血小板減少、他の1例は低血圧により増量が困難で125mg/日の服薬とした。他に肝機能障害など重篤な有害事象は認めなかった。

ボセンタン群では、2年の観察期間中に%VCの悪化がなく、1年間に%VCが5%を超えて低下する肺機能低下例を1例も認めなかった。一方、対照群17例中、1年後に%VCを測定した6例では、3例が肺機能低下例であった(図1)。また、HRCT所見のスコアでは、PFは5例中2例で、HCは5例中3例で悪化を認めた(図2)。ドップラー心エコーによる推定収縮期肺動脈圧は5例中3例で不変もしくは改善したが、悪化した2例ではベラプロストやシルデナフィルの併用を要した。皮膚硬化並びに質問紙によるQOLや末梢循環障害の評価では一定の傾向は得られなかった。皮膚潰瘍が年間を通じて認めた1例で、ボセンタン開始前後2年間の毎月の評価時の総潰瘍数と新規発生数を比較したところ、総潰瘍数は 4.2 ± 2.4 から 3.3 ± 2.3 ($p=0.25$)、新規発生数は 1.8 ± 1.8 から 1.6 ± 1.5 ($p=0.7$)と減少傾向がみられた。31ヶ月までの累積生存率を図3に示す。ボセンタン群の1例が18ヶ月後に呼吸器感染症のため死亡した。対照群では6例が死亡し、死因はすべて肺疾患に基づく感染症や気胸などであった。両群間で累積生存率に差はなかった($p=0.48$)。

D. 考案

現時点で強皮症の間質性肺病変に対して大規模臨床試験で有効性が示された治療薬はシクロホスファミドのみだが、その適応は肺機能が保たれた症例

に限定されている。一方、すでに末期肺病変まで進行した症例に対しては、在宅酸素療法など対症療法を行うのみで有効な治療法が存在しない。本研究では、ボセンタン使用の末期肺病変に対する安全性が示された。一方で有効性については、%VCを2年間に渡って維持したが、HRCT 所見や肺高血圧の悪化を認める症例もあり、自然経過を大きく変えない可能性もある。しかし、ボセンタン群はエントリー時%VCが対照群に比べ有意に低く、残存する肺機能が少ない症例が多いことを考慮する必要がある。したがって、今後は症例数を増やすとともに長期成績につき、更なる検討を行う意義がある。

E. 結論

ET 受容体拮抗薬ボセンタンが、末期肺病変を有する強皮症患者の肺機能の維持に有効である可能性が示された。

F. 文献

- 1) Shi-Wen X, Chen Y, Denton CP, et al: Endothelin-1 promotes myofibroblast induction through the ETA receptor via a rac/phosphorinositide 3-kinase/Akt-dependent pathway and is essential for the enhanced contractile phenotype of fibrotic fibroblasts. *Mol Biol Cell*. 2004;15:2707-19.
- 2) Morelli S, Ferri C, Di Francesco L, et al: Plasma endothelin-1 levels in patients with systemic sclerosis influence of pulmonary or systemic arterial hypertension. *Ann Rheum Dis*. 1995;54:730-4.
- 3) King TE Jr, Behr J, Brown KK, et al: BUILD-1: a

randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:75-81.

- 4) Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*. 1980;23:581-90.
- 5) Jonathan GG, David AL, Diane CS, et al: High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest*. 2008;134:358-367
- 6) Korn JH, Mayes M, Cerinic MM, et al: Digital ulcers in systemic sclerosis. Prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3985-93.

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

古屋善章、岡崎有佳、桑名正隆：強皮症に伴う末期肺病変に対するボセンタンの効果。第52回日本リウマチ学会総会(札幌)。2008.4.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 患者背景

	ボセンタン群 (n=5)	対照群 (n=17)	p
病型 (diffuse : limited)	4 : 1	15 : 2	1.00
女性の割合 (%)	40	77	0.27
年齢* (歳) at baseline	49 ± 15	53 ± 10	0.51
罹病期間* (年) at baseline	10 ± 9	7 ± 4	0.36
抗 topoisomerase I 抗体	4	14	1.00
抗 Th/To 抗体	1	0	0.23
抗 U1RNP 抗体	0	2	1.00
%VC* at baseline	41 ± 12	51 ± 6	0.02
肺高血圧症**の合併 (%)	80	29	0.12

mean ± S.D. ** 推定収縮期肺動脈圧 ≥ 40 mmHg

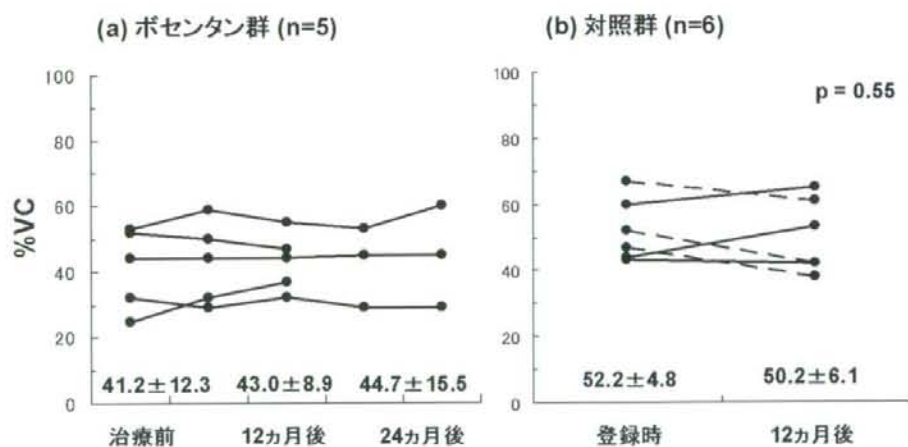


図1. %VCの推移 (a) ボセンタン群 (n=5) (b) 対照群 (n=6)。図の中の数は、それぞれの%VCを平均 ± 標準偏差で示したもの。1年間に%VCが5%を超えて低下する肺機能低下例を点線で記した。

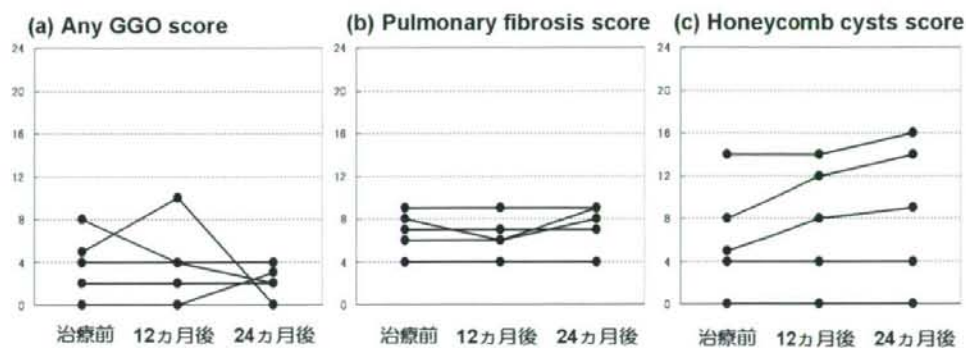


図2. HRCTの推移。ボセンタン開始後12ヵ月ごとに施行したHRCTの所見を、GGO・Pulmonary fibrosis・Honeycomb cystsにつき肺野ごとにスコア化し、各症例のスコアの合計を算出した。

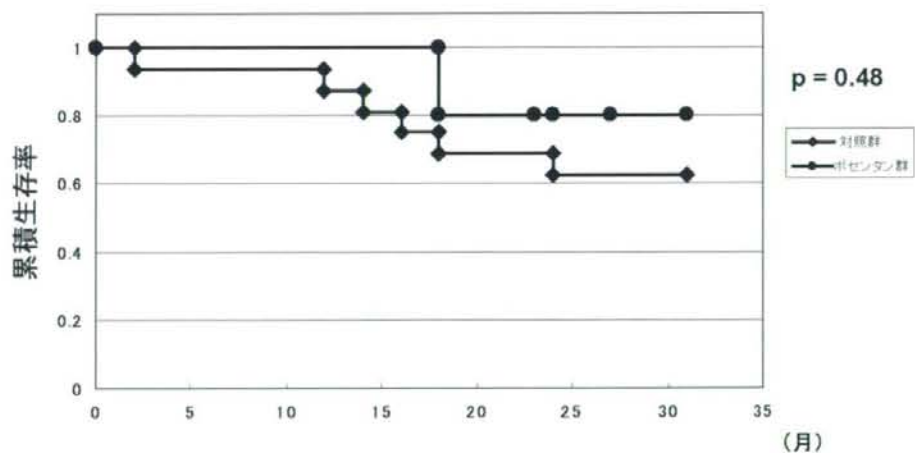


図3. ボセンタン群と対照群の累積生存率。31ヶ月の時点で対照群と比べて有意差はなかった($p=0.48$)。

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

強皮症早期重症例の長期経過観察
—中間報告—

研究協力者	長谷川稔	金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学講師
研究分担者	石川 治	群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学教授
研究分担者	尹 浩信	熊本大学大学院医学薬学研究部皮膚機能病態学教授
研究分担者	遠藤平仁	北里大学医学部膠原病・感染内科准教授
研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学附属病院膠原病リウマチ痛風センター 准教授
研究分担者	桑名正隆	慶応義塾大学医学部リウマチ内科准教授
研究分担者	後藤大輔	筑波大学臨床医学系内科講師
研究分担者	高橋裕樹	札幌医科大学第一内科講師
研究分担者	藤本 学	金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学准教授
協力者	久保正英	東京大学医学部附属病院皮膚科
協力者	佐々木哲雄	国際医療福祉大学附属熱海病院皮膚科教授
協力者	室 慶直	名古屋大学大学院医学系研究科皮膚結合組織病態学准教授
協力者	竹原和彦	金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学教授
研究代表者	佐藤伸一	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学教授

研究要旨

本邦における全身性強皮症（SSc）、特に臨床上問題となる発症早期の重症例の自然経過と病勢や予後の指標となるマーカーを明らかにするために、多施設患者登録システムによる調査を2002年1月より開始した。初回登録時から、1年ごとに臨床所見の登録と血清の採取を行った。2007年12月31日までに259例が登録され、3年後まで経過を追えたものが45例、5年後までが17例である。病勢の指標となるマーカーを明らかにするために、今回はまず3年後まで経過を追えた31症例において、血清中のケモカインとサイトカインをCytometric beads array kitsを用いて測定した。初回登録時において、SScでは健常コントロールよりも、各種ケモカイン（IP-10, MIG, MCP-1, IL-8）やIL-6が有意に上昇していた。IL-2, IL-4, IL-10, TNF- α , IFN- γ は、コントロールとSScのいずれでも、この方法ではほとんど検出できなかった。Modified Rodnan total skin thickness score（MRSS）や登録時にみられた各種ケモカインやIL-6は、特に最初の1年に低下する傾向がみられ、初回登録の直後に開始されたプレドニゾロンの内服やサイクロフォスファミドパルス療法の影響が推定された。3年後にMRSSが上昇ないし低下しにくい症例では、3年後のMCP-1濃度が高い傾向がみられた。また、3年後に%VCが低下していた症例では、2～3年後のIP-10、1～3年後のMIG、またはIL-6の濃度が高い傾向がみられた。このことから、経過中のIP-10、MIG、IL-6などの上昇は、間質性肺炎の悪化を予測するマーカーとなりうる可能性が示された。今後、より長期に多数の症例を蓄積して、皮膚硬化、間質性肺炎などの内臓病変の重症度、予後、治療効果を規定する因子やマーカーを明らかにしていきたい。

A. 研究目的

全身性強皮症 (systemic sclerosis, SSc) は皮膚および内臓諸臓器の線維化、硬化性病変によって特徴づけられる自己免疫疾患である。その原因はいまだ不明であり、皮膚や内臓の病変が発症後どのように進行するのか、ある特定の治療が有効であるのかどうかなどについても、まだよく分かっていない。また、本症には人種差がみられ、海外での知見が日本人に当てはまるとは限らない。これらを明らかにするには、SScの臨床症状、検査成績、自然経過、予後、治療の反応性などを発症早期から長期に記録をとって解析する必要がある。強皮症は比較的稀な病気であるため、一つの臨床研究機関では研究の成果を得るために必要な数が集まらない。そこで、多数の臨床研究機関で共同して行うことにした。この研究によって SSc の経過が明らかになれば、ある特定の方に、病気がその後どのように進行するかを詳しく説明することができるようになり、不必要な不安を取り除くことが可能になると思われる。さらに、病気の進行を予測することによって、積極的治療の必要な症例とそうでない症例を区別したり、早期治療が可能となる。

そこで、特に予後や治療の選択が問題となる発症早期重症例患者を対象として、2002年1月以降に受診した症例を登録し、以後それらの症例を1年ごとに経過追跡した。今回は2008年12月31日までに3年以上経過観察が可能であった症例の一部において、血清中のサイトカインとケモカインの測定を試みたので報告する。

B. 研究方法

1) 登録施設

金沢大学医学部附属病院、北里大学病院、熊本大学医学部附属病院、群馬大学医学部附属病院、慶應義塾大学病院、国際医療福祉大学附属熱海病院、札幌医科大学附属病院、筑波大学医学部附属病院、東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター、東京大学医学部附属病院、長崎大学医学部附属病院、名古屋大学医学部附属病院を受診した患者を対象とした。各施設において、倫理委員会の承認を受け、登録開始時には十分な説明を行い同意を得たうえで施行した。各施設の登録データは名前が特定できないように暗号化したうえで、金沢大学大学院医学系研究科に送付され、そこでまとめて解析することとなった。

2) 対象

ここでいう早期重症例とは、①早期例(初発症状から5年以内または皮膚硬化出現から3年以内)であり、かつ②重症例(diffuse cutaneous SSc (dcSSc)、または抗 topoisomerase I 抗体陽性、間質性肺炎、急速な皮膚硬化のいずれかを有する limited cutaneous SSc (lcSSc))であるものと定義した。2002年1月以降に受診した症例を対象として、その後は1年ごとに経過登録を行った。内容としては性別、年齢などのプロフィールの他に、発症年齢、罹病期間、mRSS、本研究班で日本人強皮症用に改良された health assessment questionnaire (HAQ, 文献1)、各種皮膚症状の有無、各臓器病変の有無、治療薬などである。2008年12月31日までに登録された症例は259例で、3年後まで経過を追えたものが45例、5年後までが17例で、長期

に経過を追っている症例がまだ少なかった。有用な血清マーカーの検出を試みる目的で、今回はまず金沢大学皮膚科で3年以上経過を追えた31例を対象として解析した。各症例において、初回登録時と1年ごとの経過の登録時に、血清を採取して凍結保存した。患者群と性別、年齢の分布が近似した健常人15例からも血清を採取した。

3) 血清マーカーの測定

米国 Becton Dickinson 社の Cytometric beads array kits を用いて、血清中のケモカインとサイトカインを測定した。

3) 統計的解析

2群間の数値の比較は、Wilcoxon 検定を用いて、数値同士の相関は、Spearman の順位相関係数を用いて解析した。p値が0.05未満のときに、有意差があると判断した。

C. 研究成果

1) 初回登録時のプロフィール

31例のプロフィールは、男性10例、女性21例、登録時の年齢が 49 ± 17 (平均 \pm SD) 歳、罹病期間が 37 ± 36 ヶ月、modified Rodnan total skin thickness score (MRSS) が 15 ± 8 点であった。自己抗体は抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性が23例、抗RNAポリメラーゼ抗体陽性が4例、抗セントロメア抗体陽性が2例、特異抗体陰性が2例であった。CTで間質性肺炎(IP)が24例にみられ、軽度のPAH(心エコーで右室圧上昇)が5例に認められた。%VCは 98 ± 22 で、HAQ-DIは 0.18 ± 0.37 であった。ブレドニゾン内服中が15例で、シクロフォスファミドパルスの既往のあるものが4例、シクロス

ポリリンAを内服しているものが1例であった。

2) 3年間の経過

登録前にすでに15例がブレドニゾン(PSL)を内服していたが、登録時に15例が内服を開始したため、1例を除く30例が登録時にはPSLを内服していた。中央値で見ると、登録時には約17.5mg、1年後には10mg、2年後には8mg、3年後には7mg内服していた(図1A)。また、初回登録までにIPに対してシクロフォスファミドパルス療法の既往のあるものが4例、登録直後に施行したものが3例、3年の経過中にIPが悪化して施行したものが2例あった。1例はIPの悪化で、3年の間に死亡した。腎クリーゼや新たなPAHの出現ないし増悪はみられなかった。

皮膚硬化の変動をMRSSで評価した場合、中央値で見ると登録時の13点から1年後には9点まで低下した(図1B)。2年後には9点、3年後は7点であった。間質性肺炎の悪化の指標として、%VCの低下がよく知られているが、%VCの中央値は初回が99.5%、1年後が100.8%、2年後が99.8%、3年後が99.6%と、横ばいであった(図1C)。

3) 初回登録時のケモカイン、サイトカインの血清中濃度

SSc群では、CTL群よりも、IP-10の濃度が有意に高値であった($p < 0.001$, 図2)。また、MIGもSScではCTLよりも、有意に高値を示した($p < 0.05$)。MCP-1は、SScで著明な上昇がみられた($p < 0.0001$)。IL-8も、SScではCTLより有意に高い傾向を呈した($p = 0.08$)。IL-6は検出感度以下のCTLやSSc症例が少なくなかったが、SScでは高率に検出され、高値を示す傾向がみ

られた ($p=0.08$)。IL-2, IL-4, IL-10, TNF- α , IFN- γ はほとんどの検体で検出できなかった。SSc での、各ケモカインやサイトカイン同士の相関を見てみると、IP-10 と MIG は強い正の相関を示した ($r=0.80$, $p<0.0001$)。また、IL-6 と IL-8 も同程度の高い相関がみられた ($r=0.80$, $p<0.0001$)。

4) 経過中のケモカインや IL-6 の変動

個々の症例における経過中のケモカインの濃度の変動をグラフに示す (図3)。個々の症例で変動は様々であるが、中央値と比較すると、IP-10 は1年後に低下がみられるものの、その後徐々に上昇し、3年後には初回と同程度に戻っていた。MIG は1年後に低下がみられ、その後は横ばいの傾向であった。MCP-1 は1年後に低下し、その後3年後まで徐々に低下傾向がみられた。IL-8 は1年後に軽度低下したが、2年後には初回と同じ程度に戻り、3年後にはむしろ少し上昇していた。IL-6 は1年目以降、ほとんどの症例で検出できなかった (図には示さない)。

5) 皮膚硬化の変動と相関する因子

次に、初回から3年後にかけての皮膚硬化の変動と相関する臨床的な因子またはケモカインやサイトカインについて解析した。皮膚硬化の変動については、初回登録時の MRSS を基準にした3年後の MRSS の増減で評価した。初回や1~2年後の時点で3年後の MRSS の変動と相関する臨床症状・検査所見やケモカイン・サイトカインなどの因子(すなわち MRSS の変動を早期に予測可能な因子)はみられなかった。唯一、3年後に測定した MCP-1 の濃度が皮膚硬化の悪化と有意に相関した (図4, $r=0.42$, $p<0.05$)。

6) 呼吸機能の変動と相関する因子

%VC の変動については、初回登録時の%VC を基準にした3年後の%VC の増減で評価した。臨床所見では、3年後の HAQ-DI が呼吸機能の変動と負の相関を示した ($r=-0.68$, $p<0.01$)。また、3年間の間で、初回登録時に CY パルスを施行した症例では、しない症例よりも%VC が高く維持される傾向がみられた (中央値+2.1% vs -4.7%, $p=0.08$)。2年後や3年後の IP-10 の濃度は%VC の変動と負の相関を示した (2年後 $r=-0.54$, $p<0.05$, 3年後; $r=-0.62$, $p<0.05$, 図4)。同様に1~3年後の MIG の濃度は%VC の変動と負の相関を示した (1年後 $r=-0.60$, $p<0.05$ 2年後 $r=-0.62$, $p<0.05$, 3年後; $r=-0.72$, $p<0.01$, 図4)。また、3年後の IL-6 も%VC の変動と負の相関を示した ($r=-0.64$, $p<0.01$, 図4)。

7) 皮膚硬化と血中マーカーの経時的な相関 (代表例)

皮膚硬化が改善、あるいは悪化した代表的な症例のケモカインの変動を示す (図5)。Case1 は、初回登録時に MRSS が38点の皮膚硬化の非常に重症な症例であった。PSL30mg/day の内服を開始して2年後には23点と軽快して、PSLを15mg まで減量した。3年目には27点とやや上昇がみられるが、明らかな悪化はみられない。この症例では、初回に特に IL-8 が著明に上昇していたのが特徴であるが、経過中に MRSS の低下と相関するように、IP-10、MIG、MCP-1、IL-8 の低下が認められた。また、初回登録時に検出された IL-6 は検出感度以下となった。逆に、皮膚硬化が悪化した Case2 は、初回登録の1年前から PSL20mg 内服を開始して、登録時には15mg であった。この時点で、MRSS は12点であった。

が、その後、IP-10、MIG、MCP-1、IL-8 のいずれも1年後は横ばい、2年後には上昇が認められた。これを反映してか、2年後まで落ち着いて6点であったMRSSは3年後には21点まで増加した。

8) IP と血中マーカーの経時的な相関 (代表例)

経過中に IP が改善した症例の Case3 は、IP に活動性があると考えられたため、登録直後に PSL20mg の内服と CY パルスを施行した。%VC が 88 から 1 年後には 95、2 年後には 100 まで増加した。初回に上昇していた IP-10、MIG、MCP-1 は、2 年後には著明に低下していた。初回に陽性であった IL-6 は検出されなくなった。一方、IP が悪化した Case4 では、2 年後まで 96 あった %VC が 3 年後には 81 まで低下した。2 年後まで IP-10、MIG、MCP-1 は横ばいであったが、3 年後には上昇がみられている。また、一旦検出感度以下となった IL-6 が 3 年目には上昇していた。

D. 考案

3 年間経過を追跡できた早期重症例 31 例において、血清中のケモカイン、サイトカインを測定した。初回登録時に、SSc 患者では、測定したすべてのケモカイン IP-10、MIG、MCP-1、IL-8 が健常人よりも有意に上昇していた。IP-10 と MIG は、リガンドが共通の CXCR3 であり、Th1 細胞の遊走に関与する。それを反映してか、両者の濃度は SSc 患者において、高い相関を示した。IP-10 については、これまでも SSc の血清中での上昇が報告されている^{1,2}。以前の報告は ELISA にて測定されたものであるが、SSc においても検出感度以下のものが大半であ

り、CBA kit で測定した今回の方が感度の良い測定と思われた。同じ報告で、SSc において MIG の上昇は認められていない²。この違いについては、やはりその報告では検出感度以下のものが大半であったこと、我々の検討が早期重症例に限っていることなどが関係していると思われる。MCP-1 は SSc の血清中で上昇している他、炎症や線維化などの病態への関与を示唆する多くの報告が認められる³⁻⁶。また、IL-8 については、SSc の血中や皮膚での発現上昇の報告がある⁷⁻⁹。IL-6 も SSc で上昇しており、炎症、線維化、自己抗体産生などの病態への関与が指摘されている代表的サイトカインである⁹⁻¹²。

今回検討した 31 例中 30 例は、皮膚硬化の悪化に対して、初回登録前あるいは登録時より 15 ~ 20mg/day 程度の PSL を内服し、3 年目にかけて漸減されていた。また、登録前に 4 例、登録時に 3 例が、活動性のある IP に対して CY パルス療法を受けていた。初回登録から 1 年後にかけて、MRSS の低下する傾向がみられたのは、これらの治療の影響が大きいのと思われる。それと相関するように、増加していた各種ケモカインと IL-6 は 1 年後に減少する傾向がみられた。

次に、3 年後の皮膚硬化や IP の悪化を予測する指標がないものか検討した。その中で、MCP-1 の濃度のみが 3 年後の MRSS の変動と相関した。つまり、3 年後の MCP-1 が高い症例では、MRSS が初回よりも 3 年後により低下しにくい傾向がみられたのである。残念ながら、初回や 1 年後などの早い時期に 3 年後の MRSS の変動を予測できた臨床所見や血清マーカーは見つからなかった。

3年後のIPの悪化を%VCの変動で考えた場合に、3年後の%VCの変動は2～3年後のIP-10、1～3年後のMIG、あるいは3年後のIL-6の濃度と負に相関した。つまり、IP-10、MIG、またはIL-6が経過中に上昇してくる症例では、IPが悪化する傾向がみられたということである。データでは示さなかったが、3年間の間にIPの悪化で亡くなった1例では、初回からIL-6が検出され(2.9 pg/ml)、進行するにつれて、著明な高値(28.5 pg/ml)を示した。今回の測定では、初回にも大半が、1年後以降はほとんど検出されなかったために十分に解析ができなかったが、今後、より感度のよい測定法でIL-6の意義を調べることが重要と思われる。

今後の課題として、まず5年以上の経過を追えた症例を少なくとも50例は集めたい。施設によって治療が異なるならば、それによる臨床経過の違いを明らかにしたい。今回測定できなかった他のケモカインやサイトカインに加え、細胞成長因子、可溶性接着分子などについても今後測定したい。これらのデータをもとに、5年後以降の皮膚硬化や間質性肺炎などの内臓病変の重症度、および予後を規定する因子を重回帰分析などを用いて明らかにしたい。

E. 結論

今回の検討で、ケモカインやIL-6の測定がSScの病勢評価に役立つ可能性が示唆された。今後、症例の集積とより長期の経過追跡が必要と考えられた。

F. 文献

1. Hasegawa M, Sato S. The roles of

chemokines in leukocyte recruitment and fibrosis in systemic sclerosis. *Front Biosci.* 2008;13:3637-3647

2. Fujii H, Shimada Y, Hasegawa M, Takehara K, Sato S. Serum levels of a Th1 chemoattractant IP-10 and Th2 chemoattractants, TARC and MDC, are elevated in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol Sci.* 2004;35:43-51

3. Hasegawa M, Sato S, Takehara K. Augmented production of chemokines (MCP-1, MIP-1a, and MIP-1b) in patients with systemic sclerosis: MCP-1 and MIP-1a may be involved in the development of pulmonary fibrosis. *Clin. Exp. Immunol.* 1999;117:159-165

4. Galindo M, Santiago B, Rivero M, Rullas J, Alcami J, Pablos JL. Chemokine expression by systemic sclerosis fibroblasts: abnormal regulation of monocyte chemoattractant protein 1 expression. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1382-1386

5. Distler O, Pap T, Kowal-Bielecka O, Meyringer R, Guiducci S, Landthaler M, Scholmerich J, Michel BA, Gay RE, Matucci-Cerinic M, Gay S, Muller-Ladner U. Overexpression of monocyte chemoattractant protein 1 in systemic sclerosis: role of platelet-derived growth factor and effects on monocyte chemotaxis and collagen synthesis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2665-2678

6. Distler JH, Jungel A, Caretto D, Schulze-Horsel U, Kowal-Bielecka O, Gay RE, Michel BA, Muller-Ladner U, Kalden JR, Gay S, Distler O. Monocyte chemoattractant protein 1 released from glycosaminoglycans mediates its profibrotic effects in systemic sclerosis via the release of interleukin-4 from T cells. *Arthritis Rheum.* 2006;54:214-225

7. Furuse S, Fujii H, Kaburagi Y, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K, Sato S. Serum concentrations of the CXC chemokines interleukin 8 and growth-regulated oncogene-alpha are elevated in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2003;30:1524-1528

8. Koch AE, Kronfeld-Harrington LB,

Szekanecz Z, Cho MM, Haines GK, Harlow LA, Strieter RM, Kunkel SL, Massa MC, Barr WC, Jimenez SA. In situ expression of cytokines and cellular adhesion molecules in the skin of patients with systemic sclerosis. *Pathobiology*. 1993;61:239-246

9. Kadono T, Kikuchi K, Ihn H, Takehara K, Tamaki K. Increased production of interleukin 6 and interleukin 8 in scleroderma fibroblasts. *J. Rheumatol*. 1998;25:296-301

10. Needleman BW, Wigley FM, Stair RW. Interleukin-1, interleukin-2, interleukin-4, interleukin-6, tumor necrosis factor- α , and interferon- γ levels in sera from patients with scleroderma. *Arthritis Rheum*. 1992;35:67-72

11. Hasegawa M, Sato S, Ihn H, Takehara K. Enhanced production of interleukin-6 (IL-6), oncostatin M and soluble IL-6 receptor by cultured peripheral blood

mononuclear cells from patients with systemic sclerosis. *Rheumatology*. 1999;38:612-617.

12. Kawaguchi Y, Hara M, Wright TM. Endogenous IL-1 α from systemic sclerosis fibroblasts induces IL-6 and PDGF-A. *J Clin Invest*. 1999;103:1253-1260

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

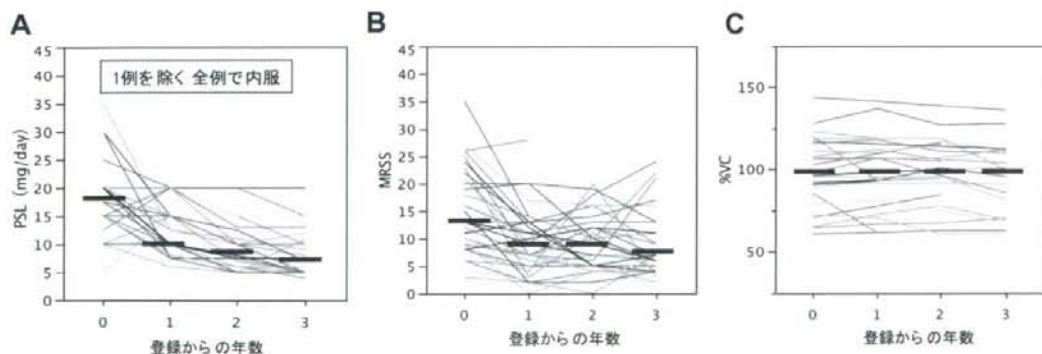


図1 3年間の全症例の経過。(A) 初回登録から3年後までのPSLの内服量。(B) MRSSの経時的な変化。(C) %VCの経時的な変化。短い横線は中央値を示す。